

肺機能画像を用いてビーム方向最適化計算を行った 肺 SBRT 治療計画の有用性

黒澤知征¹⁾ 橘 英伸²⁾ 守屋駿佑³⁾ 宮川 真¹⁾ 佐藤昌憲¹⁾

1) 駒澤大学 医療健康科学研究科

2) 国立がん研究センター 先端医療開発センター

3) 筑波大学 人間総合科学研究科

近年、Four Dimensional Computed Tomography (4D-CT) と画像を変形させる Deformable Image Registration (DIR) を用いて肺機能を視覚的に捉えることができる CT-Ventilation (CT-V) 画像を得る試みがなされている。また肺がんの放射線治療において肺の機能温存を目的に CT-V 画像を用いた強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy : IMRT) にも応用され始めている。しかし日本では肺癌に対し IMRT ではなく原体照射 (Conformal Radiation Therapy : CRT) が主流である。そこで本研究では体幹部定位放射線治療 (tereotactic Body Radiation Therapy : SBRT) に対して CT-V 画像を用いたビーム方向最適化計算を行った治療計画の有用性を検討した。SBRT を施行した肺がん患者 10 名の 4D-CT 画像を利用し、各患者の呼気画像を吸気画像に一致するように自作の DIR ソフトウェアを用いて変形処理を行った。その際に得られた肺を構成する各ボクセルの変位量から Jacobian determinant (JD) を取得した。そして JD が大きい順から肺の体積を 3 等分するようにそれぞれ高・中・低機能領域を定義した。次に高機能領域を避けるように線量制約を設定し、Coplanar 照射でビーム方向最適化計算を行った Functional Plan (FP) と従来の解剖学的情報に基づいて高機能領域に線量制約を設定せずに Coplanar 照射でビーム方向最適化計算を行った Anatomical Plan (AP) を作成した。その後、腫瘍および正常臓器の平均線量の差異を比較した。高・中・低機能領域の AP と FP における平均線量の差異はそれぞれ $-12.87 \pm 9.26\%$ 、 $-1.98 \pm 7.09\%$ 、 $4.07 \pm 12.16\%$ であった。多くの症例で正常組織の線量を顕著に増加させることなく高機能領域の平均線量を低減することができた。また一方で、PTV の平均線量は 0.55 ± 2.26 と差異が小さかったことから腫瘍への線量を損なわず、高機能領域を温存することができたと考えられる。しかし心臓、脊髄の線量が大きく増加した症例が存在した。大きく正常組織の線量が増加した場合は、その臓器に対して線量制約を設定し、正常組織の優先度を変更して再度ビーム方向最適化計算を行うなどの個別の対策を行うことで改善する可能性がある。したがってビーム方向最的化計算の結果、高機能領域の線量を低減できる一方で、予期しないビーム方向の選択により、正常組織の線量が増加する可能性があるため注意する必要がある。

1. はじめに

放射線治療において肺がんの生存率向上させるために腫瘍に対する線量の増加は必要不可欠である^[1]。しかしながら肺の線量増加は放射線肺炎や肺繊維症などの有害事象を引き起こすという問題がある。放射線肺炎は Three Dimensional-Conformal Radiation Therapy (3D-CRT) を行った

肺がん患者の 2~31% に生じる致命的な副作用である^[2]。またこれまでの研究で、Robett ら^[3] は重度の肺炎を発症した肺がん患者は、肺機能を示す一秒率の値が 2.0L よりも大きかったことを示した。また Yorke ら^[4] は肺における放射線治療の副作用を予測するために、肺下部の平均線量は肺上部の平均線量よりも重要であることを示した。肺

下部は肺上部よりも換気が多く行なわれており、血流も豊富である¹⁵⁾。以上より、肺の高機能領域を特定し、その線量を下げることが副作用の低減させる可能性がある。

肺機能は換気または灌流で表すことができる。肺機能を調べる検査では¹³³Xeや^{99m}Tcガスをを用いた肺のSingle Photon Emission Computed Tomography (SPECT) 検査、超偏極希ガスをを用いたMagnetic Resonance Imaging (MRI) 検査、Computed Tomography (CT) 検査などがある¹⁷⁻¹⁹⁾。しかしこれらの技術は低分解能、高コスト、長い検査時間を要することなどが欠点である。

一方で任意の呼吸位相ごとにCT画像が再構成できるFour Dimensional Computed Tomography (4D-CT) を用いた放射線治療計画により腫瘍や正常組織の呼吸性移動を容易に把握できるようになった。また治療期間中の解剖学的変化を考慮したAdaptive Radiotherapy (ART) においてある基準画像を基に目的とする画像を変形させるDeformable Image Registration (DIR) は多く用いられている¹⁰⁻¹²⁾。これらの技術を用いて肺の換気情報を視覚的に捉えることができるCT-Ventilation (CT-V) 画像を得る試みがなされている¹³⁻¹⁵⁾。肺がんの放射線治療では腫瘍や正常組織の呼吸性移動を正確に把握するために4D-CT画像を治療計画に用いることがある。CT-V画像は4D-CT画像を用いて作成することから、患者の肺機能を把握するために新たに検査を必要としない。同時に既存の肺機能検査に比べ、より高速で高い分解能を有するという特長がある。以上の理由から、4D-CTに基づいて作成されたCT-V肺がんの放射線治療計画に利用しやすいという利点がある。

近年、Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)、Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)、Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)、といった高精度放射線治療により、腫瘍への線量集中度が高まり、正常組織の線量を低

減することが可能になった。Yamamotoら¹³⁾はこのCT-V画像を用い、肺の高機能領域を抽出し、肺の高機能領域を避けるための線量最適化計算を行ったIMRTおよびVMATの治療計画において肺、腫瘍、その他正常臓器に与える線量を調査した。彼らはIMRTとVMATの両方で、正常組織の線量を顕著に増加させることなく、肺の高機能領域の線量を低減できると結論付け、4D-CT画像から作成したCT-V画像を利用したIMRT、VMAT治療計画の有用性を示した。しかしながら日本では、良好な治療成績と有害事象の少なから肺のSBRTが臨床で良く用いられている。このSBRTは強度変調を行わず、固定多門で照射野をがんの形状に切り取りながら照射するCRTが主流である。そのため、我々は肺の高機能領域を避けるためにビーム方向を最適化し、肺機能を考慮したSBRTの有用性を検討することが必要であると考えた。そこで本研究では、CT-V画像を用いて強度変調を行う代わりに肺の高機能領域を避けるようにビーム方向最適化計算を行った肺SBRT治療計画の有用性を検討した。

2. 方法

2.1 対象

SBRTを施行した肺がん患者10名の4D-CTに対して、レトロスペクティブ解析を行った。これらの腫瘍の位置は様々であり、腫瘍のサイズ(直径)も様々である(最大6.40cm、最小1.40cm、中央値2.80cm)。また4D-CT画像のうち、吸気相(0%-CT)と呼気相(50%-CT)を利用した。

2.2 CT-V画像の作成

各患者から取得した50%-CTを0%-CTに一致するように、フリーソフトであるNiftyReg^{11, 16, 17)}を利用した自作のDIRソフトウェアを用いて変形処理を行った。変形処理は2段階あり、まず肺全体を剛体レジストレーションおよびアフィン変

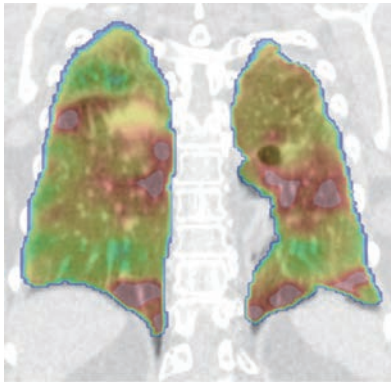


Fig.1 CT-V 画像

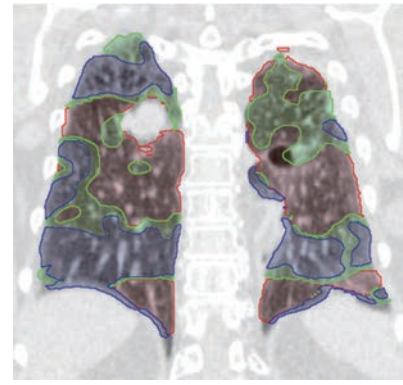


Fig.2 各機能領域

換により対象とする画像に一致させるように並行移動、拡大、縮小を行った。次に非剛体レジストレーションによる非線形的な変形により、細かい変形を行った。

その際に得られた肺を構成する各ボクセルの変位量を示す Deformation Vector Field (DVF) から各ボクセルの体積変化を示す Jacobian determinant (JD) を取得した。その後 0%-CT に JD を表示した (Fig.1)。次に JD が大きい順から肺の体積を 3 等分するようにそれぞれ高・中・低機能領域を定義した^[13] (Fig. 2)。本研究において肺機能を表す指標として (1) 式に示す JD を用いた。JD は各ボクセルの体積変化を表す値であり、DVF の一次微分の行列式から算出することが出来る。 $u(x, y, z)$ は 0%-CT のあるボクセルにおける座標 (x, y, z) が 50%-CT と一致するように変形したときに得られた DVF である。 $u_x(x, y, z)$ 、 $u_y(x, y, z)$ 、 $u_z(x, y, z)$ はそれぞれ x 成分、y 成分、z 成分の DVF を示す。この数値は変形前後において 1 よりも大きい値であれば拡大を示し、0 であれば変化していないことを示し、1 よりも小さければ縮小を示す。

$$JD = \begin{pmatrix} 1 + \frac{\partial u_x(x,y,z)}{\partial x} & \frac{\partial u_x(x,y,z)}{\partial y} & \frac{\partial u_x(x,y,z)}{\partial z} \\ \frac{\partial u_y(x,y,z)}{\partial x} & 1 + \frac{\partial u_y(x,y,z)}{\partial y} & \frac{\partial u_y(x,y,z)}{\partial z} \\ \frac{\partial u_z(x,y,z)}{\partial x} & \frac{\partial u_z(x,y,z)}{\partial y} & 1 + \frac{\partial u_z(x,y,z)}{\partial z} \end{pmatrix} \quad (1)$$

2.3 SBRT 治療計画

我々は CT-V 画像を利用した SBRT 治療の可能性を検討するために、肺機能を考慮しない Anatomical Plan (AP) と考慮した Functional Plan (FP) の 2 つのプランを作成した。輪郭の作成、治療計画装置は Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, California, USA) を使用した。0%-CT において脊髄、心臓、胃、肝臓、正常肺、GTV、PTV の輪郭を作成した。また、CT-V 画像を利用して肺の高・中・低機能領域を抽出し、同様にそれぞれ輪郭を作成した。エネルギーは 6MV でコプラナー照射を使用し、処方線量は 60Gy/6fr とした。AP では正常肺と PTV に対してのみ線量制約を設定した。一方で FP ではそれらの線量制約に加えて、CT-V 画像を使用して抽出した肺の高機能領域に対して線量制約を追加した。次に AP、FP の両方でビーム方向最適化計算を行い、Analytical Anisotropic Algorithm (AAA) で線量計算を行った。その後、正常臓器、PTV、肺の各機能領域の線量を比較した。

3. 結果

高機能領域の平均線量の差異が約 30% と FP の方が AP に比べ最も低減できた例の線量分布を Fig.3 に示す。AP に比べ FP では高機能領域を避けるように高線量領域が分布していた。

Table.1 に各患者の正常組織および GTV、PTV における線量の差異を示した。脊髄は他の正常

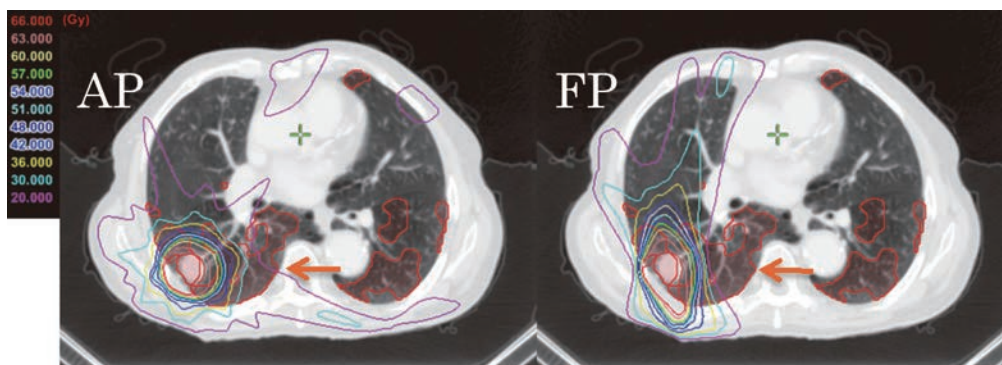


Fig. 3 高機能領域の線量を最も低減できた例の線量分布

Table 1 正常組織の平均線量の差異

輪郭名	線量の差異 (Gy)	患者数
脊髄 (Dmax)	3.31±8.40	10
食道	0.45±1.66	10
正常肺 (肺 -GTV)	-2.40±5.63	10
肝臓	0.05	1
胃	-0.21±0.55	4
心臓	-0.18±2.38	10
GTV	0.82±2.10 (%)	10
PTV	0.55±2.26 (%)	10

-1.98±7.09%、4.07±12.16% であり、高機能領域の平均線量をもっとも低減することができた。しかし AP に対して脊髄の最大線量が大きく増加した (+16Gy、+21Gy) 症例があった。また各機能領域の平均線量は低下したが、心臓の平均線量が 40.81% と大きく増加していた症例が見られた。

臓器と比較して、線量の差異の標準偏差が大きかった。また脊髄を除く正常組織と PTV、GTV の線量は大きな変化は見られなかった。また各患者の各機能領域における平均線量の差異を Fig.4 に示す。高、中、低機能領域の平均線量の差異の平均と標準偏差はそれぞれ -12.87±9.26%、

4. 考察

本研究では CT-V 画像を利用した肺 SBRT おける肺機能温存を目的とした治療計画の可能性を調査した。Fig.4、Table 1 より多くの症例で正常組織の線量を大きく増加させることなく、高機能領域の平均線量を低減することができた。高機能領域に線量制約を設定し、それを避けるようビーム方向最適化計算を行ったため、中・低機能領域の

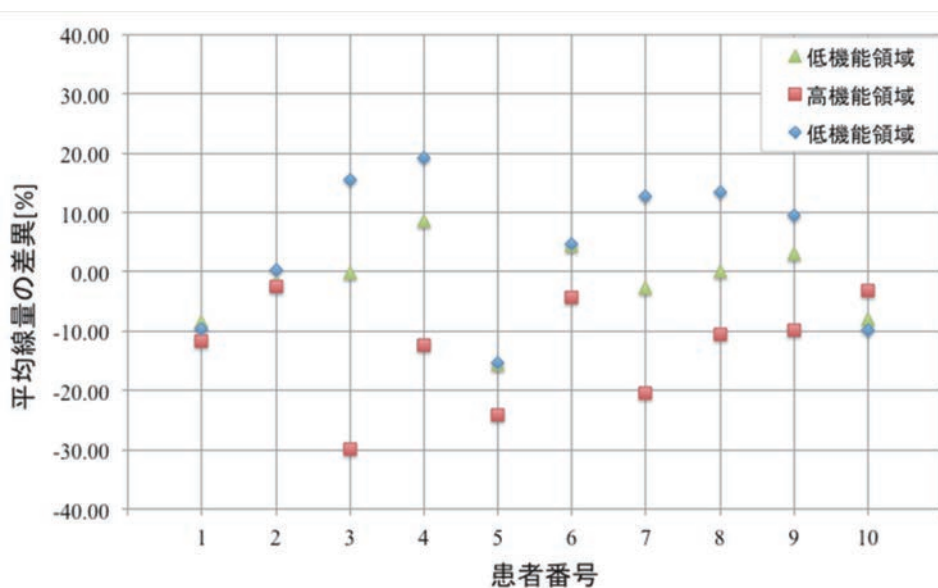


Fig. 4 各機能領域における平均線量の差異

平均線量が増加した一方で、高機能領域を温存することができたと考えられる。

また PTV の平均線量の差異が小さかったことから FP における腫瘍への投与線量を損なわず、高機能領域を温存することができたと考えられる。しかしながら高・中・低機能領域の平均線量が低減し、心臓の平均線量が増加した症例が見られた。この症例を Fig.5 に示した。Fig.5 に示した症例では他の症例に比べ、6.40cm と腫瘍のサイズが大きく、それに応じて照射野サイズが大きくなり、高機能領域を選択的に避けることが難しく

と考えられる。したがってビーム方向最適化計算の結果、肺の全領域を避けるようなビーム方向、つまり心臓に照射されるような方向が選択されたため、機能領域の平均線量が低減し、心臓の平均線量が増加したと考えられる。

高機能領域を選択的に低減することができたが、脊椎の最大線量が顕著に上昇した2症例を Fig.6 と Fig.7 に示す。どちらの症例も AP では脊椎を避けたビーム方向が選択されているが、FP では脊椎に照射されるようなビーム方向が選択されていることがわかる。これはビーム方向最適化

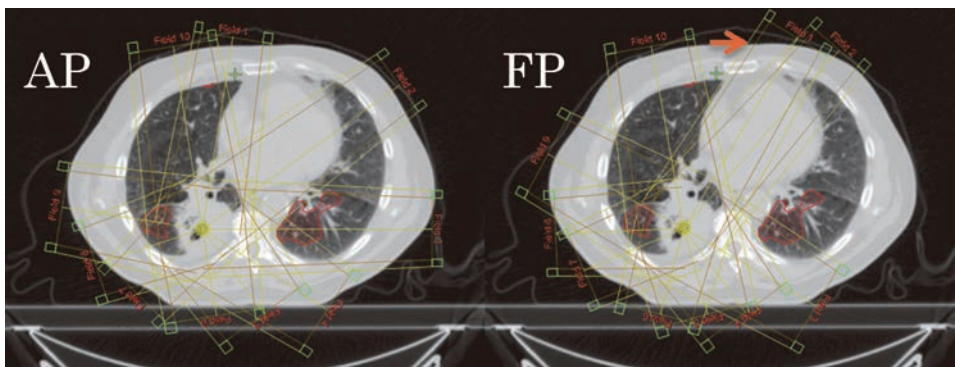


Fig. 5 高、中、低機能領域の平均線量が低減し、心臓の平均線量が増加した症例

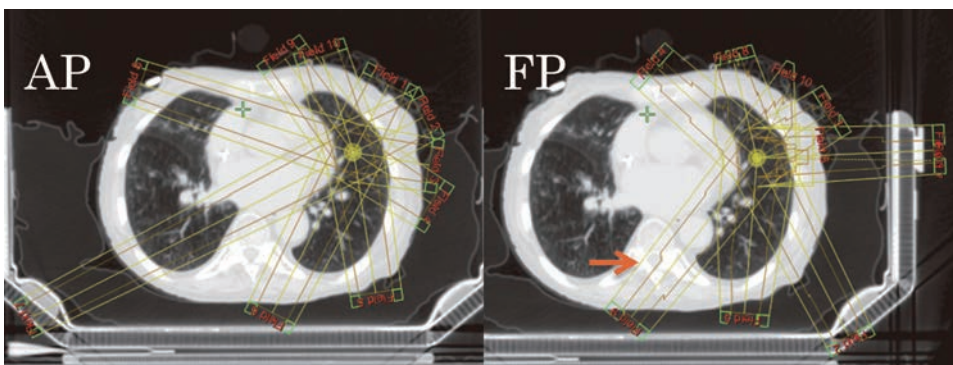


Fig. 6 高機能領域を選択的に低減することができたが、脊椎の最大線量が顕著に上昇した症例 (1)

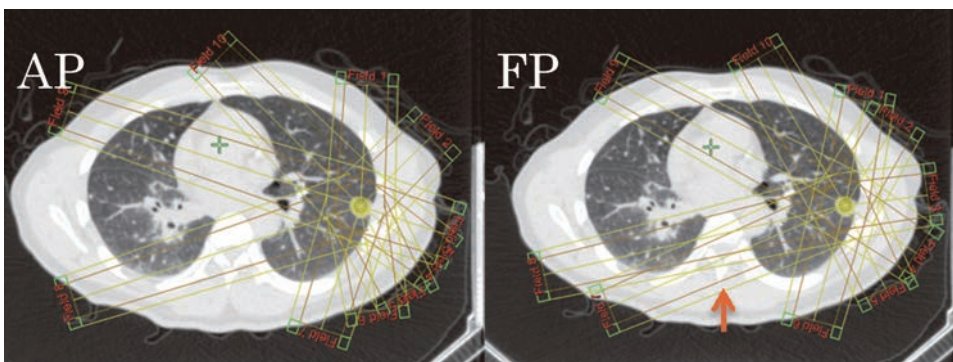


Fig. 7 高機能領域を選択的に低減することができたが、脊椎の最大線量が顕著に上昇した症例 (2)

計算を行う際、高機能領域に線量制約を設定したため、高機能領域の温存を優先した結果、予期しないビーム方向が選択されたと考えられる。このように予期しないビーム方向の選択により、FPではAPに比べて正常組織の線量が増加する可能性がある。したがって大きく正常組織の線量が増加した場合は、その臓器に対して線量制約を設定し、高機能領域の優先度や正常組織の優先度を変更して再度ビーム方向最適化計算を行う必要と考えられる。

5. 結語

高機能領域に線量制約を設定したFPにより高機能領域の平均線量を低減できた。しかしながら、腫瘍のサイズが大きい場合、正常組織の線量を増加させ、高機能領域を選択的に低減できない可能性がある。またビーム方向最的化計算の結果、高機能領域の線量を低減できる一方で、予期しないビーム方向の選択により、正常組織の線量が増加する可能性があるため注意が必要である。またそのような症例では高機能領域の優先度や正常組織の優先度を変更して再度ビーム方向最適化計算を行うなどの個別の対策を行うことで改善する可能性がある。

参考文献

[1] Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. :Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: Clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer*, 101, 1623–1631, (2004).

[2] Kong FM, Hayman JA, Griffith KA, et al. :Final toxicity results of a radiation-dose escalation study in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): Predictors for radiation pneumonitis and fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ,65, 1075–1086 , (2006).

[3] Robnett TJ, Machtay M, Vines EF, et al. : Factors

predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48, 89–94, (2000).

[4] Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, et al. :Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 54, 329–339, (2002).

[5] Levitzky MG. *Pulmonary physiology*. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2007.

[6] Suga K : Technical and analytical advances in pulmonary ventilation SPECT with xenon-133 gas and Tc-99m-Technegas, *Ann Nucl Med*, 16, 303–310, (2002).

[7] Kauczor H, Surkau, R. Roberts, et al. : T. MRI using hyperpolarized noble gases, *Eur Radiol*, 8, 820–827, (1998).

[8] Simon BA : Regional ventilation and lung mechanics using X-Ray CT, *Acad Radiol* 12, 414–1422, (2005).

[9] Jung SH, Yoon SM, Park SH, et al. :Four-dimensional dose evaluation using deformable image registration in radiotherapy for liver cancer, *Med. Phys.*, 40, 011706, (2013).

[10] Mexner V, Wolthaus JW, van Herk M .et al. : Effects of respiration-induced density variations on dose distributions in radiotherapy of lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 74, 1266-1275 (2009).

[11] 守屋 駿佑 : 3つのDIRソフトウェアを利用した肺がんにおけるDose warpingの精度評価, 駒澤大学大学院医療健康科学研究科論集, 8, 1-14, (2016).

[12] Chan MK, Kwong DL, Ng SC, et al. :Experimental evaluations of the accuracy of 3D and 4D planning in robotic tracking stereotactic body radiotherapy for lung cancers, *Med. Phys.* 40,

041712 (2013).

- [13] Yamamoto T, Kabus S, von Berg J, et al. :Impact of four-dimensional computed tomography pulmonary ventilation imaging-based functional avoidance for lung cancer radiotherapy ; Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 79, pp 279-288, (2011).
- [14] Yamamoto T, Kabus S, Lorenz C, et al. :4D CT lung ventilation images are affected by the 4D CT sorting method, Med. Phys. 10, 101907, (2013)
- [15] Castillo R, Castillo E, Martinez J, Guerrero T , et al. :Ventilation from four-dimensional computed tomography: density versus Jacobian methods, Phys Med Biol.,16, 4661-4685, (2010)
- [16] Modat M, Ridgway GR, Taylor ZA, et al., Comput Meth Prog Bio ; 98, 278-284, (2010).
- [17] Modat M, McClelland J, Ourselin S, et al. : Medical Image Analysis for the Clinic: A Grand Challenge, Workshop proceedings from the 13th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention, (MICCAI 2010), 33-42, (2010).

執筆分担： 黒澤 知征 (1章～5章)

執筆責任者：佐藤 昌憲

研究指導者：佐藤 昌憲、橘 英伸、守屋 駿佑、
宮川 真

Functional planning for conformal stereotactic body radiation therapy (SBRT) with CT-pulmonary ventilation imaging.

Tomoyuki Kurosawa*, Hidenobu Tachibana**, Shunsuke Moriya***, Shin Miyakawa*, Masanori Sato*

*: Graduate School of Medical and Health Science, Komazawa

** : Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center

***: Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

Summary

Intensity modulated radiation therapy and Intensity modulated arc therapy has been used for lung stereotactic body radiotherapy (SBRT) and some investigation for the intensity modulation technique with the computed tomography (CT) based functional imaging also has been reported. On the other hands, conformal SBRT for lung is still effective in clinical practices because of the robustness of irradiation and the evidence. In this study, we evaluated the possibility to use functional SBRT planning with conformal irradiation technique for lung cancer patients. The CT-pulmonary ventilation image was generated using the Jacobian metric in the in-house program with the NiftyReg software package. Using the ventilation image, the normal lung was split into three lung regions for functionality (high, moderate and low). The anatomical plan (AP) and functional plan (FP) were made for ten lung SBRT patients. For the AP, the linac gantry angles were optimized with the dose-volume constraints for the normal lung sparing and the planning target volume (PTV) coverage. For the FP, the gantry angles were also optimized with the additional constraint for the functional lung. The dosimetric parameters for the functional volumes, PTV and normal lung, esophagus, spinal cord and so on were compared for both plans. Compared to the AP, the FP showed better dose sparing for high- and moderate- functional lungs with similar PTV coverage (High: $-12.9 \pm 9.26\%$, Moderate: $-2.0 \pm 7.09\%$, Low: $4.1 \pm 12.2\%$). For the other normal organs, the FP and AP shows similar dose sparing in the eight patients. However, the FP showed that the maximum doses for spinal cord in other two patients were increased with the significant increment of 16.4 Gy and 21.0 Gy, respectively. Because the beam direction optimizer chose the unexpected directions passing through the spinal cord. Even conformal SBRT with the functional imaging can selectively reduce high- and moderate-functional lung while keeping the PTV coverage. However, it would be careful that the optimizer would choose unexpected gantry angles and the dose sparing for the other normal organs would be worse. Therefore, the planner needs to control the dose-volume constraints or limit the beam angles to achieve the expected dose sparing and coverage.